

ヒノキチオールを原料とするアズレン誘導体の合成について

著者	浅野 隆
号	9
発行年	1959
URL	http://hdl.handle.net/10097/23026

あさ の たかし
浅 野 隆

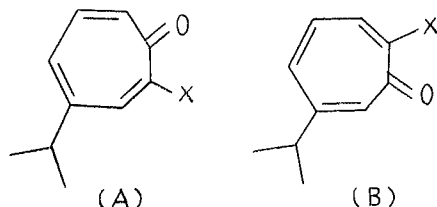
授 与 学 位	理 学 博 士
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 34 年 3 月 25 日
学 位 記 番 号	理 博 第 9 号
学位授与の根拠法規	学位規則第5条第1項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻
学 位 論 文 題 目	ヒノキチオールを原料とするア ズレン誘導体の合成について
指 導 教 官	東北大学教授 野 副 鉄 男
論 文 審 査 委 員	東北大学教授 野 副 鉄 男 東北大学教授 藤 瀬 新 一 郎 東北大学教授 瀬 戸 秀 一

論 文 目 次

第1章	緒 言
第2章	6-イソプロピルアズレンおよびその誘導体の合成
第3章	5-イソプロピルアズレンの合成
第4章	2-アミノ-1,3-ジエトキシカルボニル-5-イソプロピルアズレンを原料とする 5-イソプロピルアズレン誘導体の合成
第5章	2-ヒドロキシ-1,3-ジシアノ-5-イソプロピルアズレンおよびそれを原料とするアズレン誘導体の合成と反応
第6章	ヒノキチオールメチルエーテルとシャン酢酸エチルの縮合によるアズレン合成の際の副生成条件による生成物の差異について
第7章	2-アミノ-1,3-ジエトキシカルボニル-5-イソプロピルアズレンおよび 2-ヒドロキシジシ-1,3-アノ-5-イソプロピルアズレンの臭素化反応について
第8章	7-メチルヒノキチオールより得られるアズレン誘導体

論文内容要旨

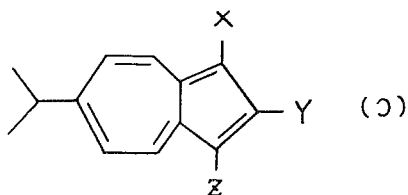
(1) 近年急速な発展をしている非ベンゼン系芳香族化合物の一つであるアズレン系化合物に関しては、新しい合成法の出現と共に、物理性や化学性についてのくわしい研究がなされるようになってきた。さきに野副、瀬戸、松村ら(1956年)はトロポロンメチルエーテル、または 2-ハロトロポロンとシアン酢酸エチルの縮合によつて各種のアズレン誘導体を合成し得ることを見出したが、著者はその研究の一環として、ヒノキチオールより導かれる 2-ハロトロポロンおよびメチルエーテル誘導体 (A および B: $X=Cl$ または OCH_3) より出発し、この合成法によつて種々のアズレン類を合成した。まづ、これらの生成物の構造研究から、2-ハロトロポンの形 ($A: X=Cl$) では異常反応 (トロホン核の 1 と 7 位で 5 員環を結ぶ) を起して 6-イソプロピルアズレン誘導体 (C 型) を与えるのに対し、メチルエーテルの形 (A および B: $X=OCH_3$) では正常反応 (1 と 2 位で縮環する) をして 5-イソプロピルアズレン誘導体 (D 型) を与えることを確かめた。



さらに、このアズレン合成法の条件を検討し、またここに得られる誘導体の 1, 2 および 3 位にある官能基を変化させることによつて、種々の新しいイソプロピルアズレン誘導体を合成し、かつその化学性を調べた。以下に得られた知見の概要を記す。

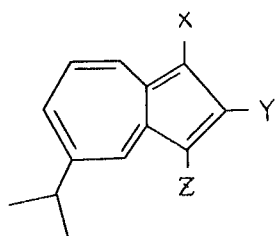
(2) まづ、ヒノキチオールから導かれる二種の 2-クロロトロポロン誘導体の混合物 (I, $A: X=Cl$, および II, $B: X=Cl$) に 2 モルのナトリウムアルコラートの存在下にシアン酢酸エチルの 2 モルを反応させて得られる生成物十種中の融点 80° の物質 (III) は、その分析および吸収スペクトルからアズレン誘導体であることが知られ、これを脱アミノ化し、さらに加水分解、脱炭酸して得られるものが Sorm や Plattner らの 6-イソプロピルアズレン (IV) と一致することがわかつた。つぎに (I) および (II) を分離し、そのおのおのについてこのアズレン合成法を試みたところ、(III) は (I) から得られるが、(II) から得られぬことがわかつた。したがつて (III) は (I) の異常縮環反応によつて作られた 2-アミノ-1,3-ジエトキシカルボニル-6-イソプロピルアズレンであることが決定された。

この合成法に於て (I) から得られる副生成物の中の二つに対し、分析およびスペクトルから (V) および (VI) の構造を有することを推定したが、(II) から明確な物質を得ていない。また (III) より出発して (VII~X) などのアズレン誘導体を合成した。



- (Ⅲ): $X = Z = CO_2 Et$, $Y = NH_2$; (Ⅳ): $X = Y = Z = H$
 (Ⅴ): $X = CO_2 Et$, $Y = NH_2$, $Z = CN$; (Ⅵ): $X = Z = CN$, $Y = OH$
 (Ⅶ): $X = Z = CO_2 Et$, $Y = Cl$; (Ⅷ): $X = Z = CO_2 H$, $Y = Cl$
 (Ⅸ): $X = Z = H$, $Y = Cl$; (Ⅹ): $X = Z = H$, $Y = NH_2$

(3) ヒノキチオールメチルエーテルの混合物 (XI) を原料として, (2) のときと同様の条件で合成反応を行つた結果 6 種のアズレン誘導体 (XII~XVII) を得た. その一つ (XII) に対し, (III) について行つたと同様の処理をして, 5-イソプロピルアズレン (XVIII) を得ることから, (XII) はメチルエーテル (XI) の正常縮環反応によつて生成した 2-アミノ-1,3-ジエトキシカルボニルアズレンであることを決定した.



(D)

(XII) : $X = Z = \text{CO}_2\text{Et}$, $Y = \text{NH}_2$

(XVII) : $X = Y = Z = \text{H}$

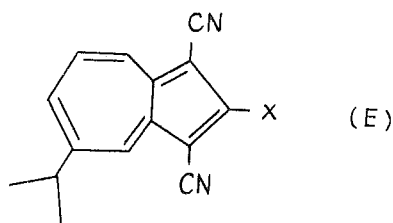
(XIX) : $X = Z = \text{CO}_2\text{Et}$, $Y = \text{Cl}$

(XX) : $X = Z = \text{CO}_2\text{Et}$, $Y = \text{H}$

(XXII) : $X = Z = \text{CO}_2\text{H}$, $Y = \text{Cl}$

(4) (XII) をまづクロル誘導体 (XIX) とし, これに求核置換反応を行つて 2-位を $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NH-NH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ とし, また, これらから 5-イソプロピルアズレンの 2-クロルおよび 2-メチル誘導体を得た. つぎに, 2-クロル体 (XIX) と (XII) の脱アミノ化物 (XX) の部分加水分解生成物およびさらにそれを脱炭酸したもの, あるいは (XVIII) に対して臭素化やフォルミル化反応を行つて 16 種の新しい 5-イソプロピルアズレン誘導体を合成した. この際に 1-位および 3-位のエトキシカルボニル基が比較的不活性なことを知つた.

(5) (XIII) は酸性物質で, その分析および吸収スペクトルから 2-ヒドロキシ-1,3-ジシアノアズレン誘導体であることを知つた. さらに, これをオキシ塩化磷で処理して得られる 2-クロル誘導体 (XXI) が, (4) に於て構造を定めてある 2-クロル-1,3-ジカルボキシ-5-イソプロピルアズレン (XXII) から得られるジシアノ化合物と全く一致することから (XIII) のイソプロピル基も 5-位にあることが明かとなつた. (XIII) のメチルエーテルやアセテートのほか, (XXI) について求核置換反応を行つて種々の誘導体 (XXIII~XXVI) を合成した. (XIII), (XXI) および (XXIII) のニトリル基に対する反応を試みたが不活性で, 加水分解や還元に成功せず, また (XXIII) および (XXIV) のアミノ基やヒドラジノ基を水素原子に変えることも出来なかつた.



(E)

(XIII) : $X = \text{OH}$;

(XXI) : $X = \text{Cl}$

(XXIII) : $X = \text{NH}_2$;

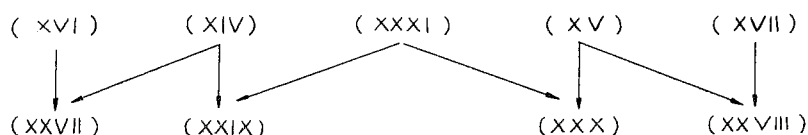
(XXIV) : $X = \text{NH-NH}_2$

(XXV) : $X = \text{N}(\text{CH}_3)_2$;

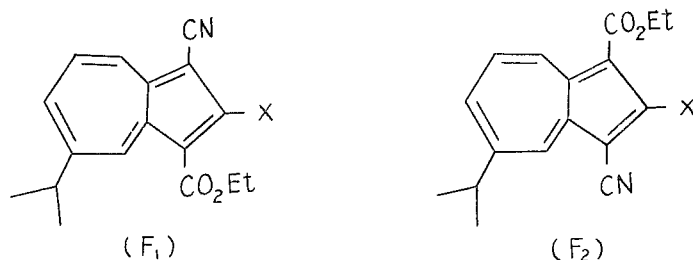
(XXVI) : $X = \text{NH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3(p))$

(6) (XIV~XVIII) は比較的少量得られる生成物で, そのうち (XIV) と (XV) はその分

(XVI) と (XVII) はニトリル、ヒドロキシル、エトキシカルボニル基を持つイソプロピルアズレンであることがわかった。また、この四者のアミノ基、またはヒドロキシル基をクロル原子に置換した生成物 (XXVII および XXVIII) と (XIV), (XV) の脱アミノ化生成物 (XXIX および XXX) と、また、すでに構造決定をしてあるジエトキシカルボニル化合物 (XX) の部分分析および吸収スペクトルから、ニトリル、アミノおよびエトキシカルボニル基を有し、また加水分解生成物から誘導される酸アミド (混合物) (XXXI) との間の関係は図の如くを示される。



以上のことから (XIV, XVI, XXVII, XXIX) および (XV, XVII, XXVIII, XXX) は夫々 (F₁) と (F₂) で現わせる二つの系統の誘導体であることがわかったが、何れが (F₁) であり、何れが (F₂) であるかは急速には決定しがたい。

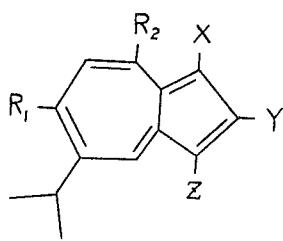


(XIV) :	X = NH ₂ ;	(XV) :	X = NH ₂
(XVI) :	X = OH ;	(XVII) :	X = OH
(XXVII) :	X = Cl ;	(XXVIII) :	X = Cl
(XXIX) :	X = H ;	(XXX) :	X = H

また、これらの生成物に対して加水分解ならびに脱炭酸を行い 1-(または 3-)シアノ誘導体、および 2-クロル-1- (または -3-)シアノ誘導体を合成した。

さらに、このアズレン合成法の条件を検討した結果、メチルエーテル誘導体 (XI) に対するナトリウムアルコールのモル比が 1:1 のときは (XII) が主生成物であり、1:2 以上のときは (XIII) が主として生成し、1:1.5 ではその中間の生成比を示す。このことから、すでにこの生成反応に対して提出されている反応機構〔野副、瀬戸、松村、浅野 : Proc. Jap. Acad., 32, 339 (1956)〕を支持する一つの知見を得た。

(7) アズレン基の 7 員環部への求電子置換反応として現在までに行われているのは、2-アミノ-1,3-ジエトキシカルボニルアズレンに対する臭素化反応 (松村 : 未発表) のみであるが、著者はこれを (XII), (XIII) および (XX) に対して試みた。その結果 (XII) はモノブROM体 (XXXI) を、また (XIII) はモノブROM体 (XXXII) およびジブROM体 (XXXIII) を与えるが、(XX) は原料回収に終った。このことは、強いオルト、パラ配向性を示す基が 2-位に有れば 7 員環部にも置換反応を起し得ることを示す。さらに、これらブROM化合物に対して次の如き推定構造を与えた。



(G)

(xxxI) : $X = Z = \text{CO}_2\text{Et}$, $Y = \text{NH}_2$

$R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{H}$

(xxxII) : $X = Z = \text{CN}$, $Y = \text{OH}$

$R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{H}$

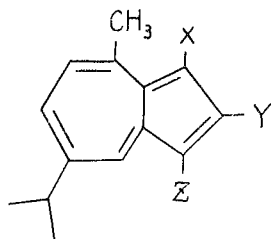
(xxxIII) : $X = Z = \text{CN}$, $Y = \text{OH}$

-O-

$R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Br}$

また (XIII) に対してアゾカップリングおよび硝酸によるニトロ化反応を試みたが、純粋な生成物を取り出すことに成功しなかつた。

(8) メチルエーテル類に対するシヤン酢酸エチルが正常縮環反応を知つたので、これを 7-メチルヒノキチオール のメチルエーテル誘導体に対して試みた。その結果、おそらく 7-位のメチル基の位置的妨害のためと思われるが、収率が非常に悪く、明確な結晶として得られたのは (XXXIV) と (XXXV) の二種にすぎなかつた。この両者に対して、その分析およびスペクトルの結果から次の式を与えた。



(H)

(xxxIV) : $X = Z = \text{CN}$, $Y = \text{OH}$;

(xxxV) : $X = \text{CN}$, $Y = \text{NH}_2$, $Z = \text{CO}_2\text{Et}$

または $X = \text{CO}_2\text{Et}$, $Y = \text{NH}_2$, $Z = \text{CN}$

審 査 結 果 要 旨

数年前に著者の属する研究室において 2-ハロトロボンないし 2-メトキシトロボンにシヤン酸エチル (I) を側かせることによつて容易にアズレン誘導体が合成出来ることを見出されたが、著者はヒノキチオール (II) にこの合成法を適用することによつて種々のイソプロピルアズレン誘導体の合成を行つたもので、8 章からなつている。

著者はまづ (II) から導かれた 2-クロル-4-イソプロピルトロボン (III) に (I) を作用させて得られる主生成物が 6-イソプロピルアズレンに係づけられたことから、この際異常縮環反応が起つたことを確認した。なお副産物中の二つについても構造を決めることができたが、(III) の異性体のクロルトロボンから得られる多数の非アズレン系の生成物は決定するに至らなかつた。

(II) のメチルエーテル (IV) は正常反応によつて 6 種類の 5-イソプロピルアズレン誘導体を得たが、これらは何れも 2 位にアミノまたは水酸基を有し、また 1 位および 3 位にはエトキシカルボニル基ないしシヤノ基を有するが、1 位と 3 位に異種の基を有するものについてはイソプロピル側鎖との相互関係までは決定することができなかつた。これはシヤノ基が加水分解に対して特に安定なためであるが、物理的方法によつて決めることが望ましい。著者はまたに (IV) に対する (I) の反応に於ける条件を検討した結果、ナトリウムアルコラートのモル比によつて生成物の割合に著しい差のあることを見出した。著者はさらにこれらの生成物の脱アミノ化、エトキシカルボニル基の完全または部分的脱離、2 位をクロルに変えた化合物のアニオノイド反応などによつて大部分は構造の確立した約 50 種の新しいアズレン誘導体を合成した。なお著者は 2-アミノアズレン誘導体の前例にならつて、2 位にアミノまたは水酸基を持つ 5-イソプロピルアズレン誘導体に対する 7 員環上のカチオノイド反応を試み、モノおよびジブrom化合物などを純粋に取出すことができた。また天然系アズレン類合成の予備実験として 4-イソプロピル-7-メチルトロボンのメチルエーテルに対してこのアズレン合成法を適用して、収率は良好でないが、2 種のアズレン誘導体を得ることができた。

要するに著者はヒノキチオールより出発してアズレン誘導体が得られる際の各種生成物の構造並びに反応のしかたを詳細に検討し、多数の新しいアズレン類の構造を決定した。これは著者の実験技術のすぐれていることを証するものであり、アズレノイド化学に寄与したところが多い。依つて浅野隆は理博士の学位を受ける資格あるものと認める。